

## Σακχαρώδης διαβήτης και οστικός μεταβολισμός: Ο ρόλος της αντιδιαβητικής αγωγής

**Ν. Μπανιά**  
**Ε. Αγγελούδη**  
**Σπ. Καρράς**  
**Κ. Κώτσα**

### Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό και τη δομή των οστών αλλά και την οστική πυκνότητα (ΟΠ), ωστόσο οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και καταγματικού κινδύνου (ΚΚ) που είναι ανεξάρτητη από την ΟΠ. Στους σημαντικότερους μηχανισμούς πρόκλησης των οστικών μεταβολών στον ΣΔ περιλαμβάνονται η διαταραχή του άξονα ινσουλίνης – ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) και των ενεργοποιημένων υποδοχέων των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferator activated receptors ή PPARs) καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενώ διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Το παρόν ανασκοπικό άρθρο έχει ως στόχο να επικεντρωθεί στον ρόλο της αντιδιαβητικής αγωγής στον οστικό ιστό, με βάση νεότερα δεδομένα και στοιχεία από την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία.

### 1. Σακχαρώδης Διαβήτης και οστεοπόρωση: απλή συνύπαρξη ή αιτιολογική σχέση;

Η παράταση του μέσου όρου ζωής αλλά και η επιδημική έκρηξη της παχυσαρκίας είναι οι κύριες αιτίες της συνεχούς αύξησης χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και η οστεοπόρωση<sup>1</sup>.

Η αύξηση αυτή στην επίπτωση του ΣΔ2 παρατηρείται ακόμη και σε χώρες που παλαιότερα εθεωρούντο ως χαμηλού επιπολασμού για τη νόσο. Περισσότερο ενδιαφέρουσα όμως είναι η διαπίστωση ότι άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) παρουσιάζουν αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, η οποία μπορεί να αυξήσει τον καταγματικό κίνδυνο (ΚΚ) ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα (ΟΠ). Σε μερικές μελέτες, ο ΣΔ2 έχει συνδεθεί ακόμα και με αύξηση της ΟΠ<sup>2,3</sup>. Αν και οι μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ επηρεάζουν δυνητικά τον οστικό μεταβολισμό και τη δομή των οστών καθώς και την ΟΠ, η έκταση της συμμετοχής του στην αύξηση του ΚΚ που παρατηρείται σε άτομα με ΣΔ2 παραμένει υπό συζήτηση<sup>3,4</sup>. Πέραν των μεταβολών στον οστικό μεταβολισμό, υπάρχουν αρκετοί άλλοι παράγοντες που μπορεί να είναι σημαντικοί. Ο ΚΚ μπορεί να αυξάνεται λόγω της τρέχουσας αντιδιαβητικής αγωγής,

της περιφερικής νευροπάθειας (ή/και του διαβητικού ποδιού), της μειωμένης όρασης (προκαλούμενης από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή καταρράκτη), της υπογλυκαιμίας, του μειωμένου μυϊκού τόνου, της ορθοστατικής υπότασης, της πολυουρίας και της νυκτουρίας (συσχετισμός με πτώσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας), των μειωμένων αντανακλαστικών, ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ακόμα και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας<sup>4,5</sup>. Επιπρόσθετα, ο ΣΔ χαρακτηρίζεται γενικότερα από μια καθυστέρηση στην επούλωση τραυμάτων<sup>6</sup> και από μια μείωση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και του περιεχομένου κολλαγόνου στον οστίτη ιστό<sup>7</sup>. Πολλοί είναι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο παραπάνω φαινόμενο. Σε αυτούς περιλαμβάνονται, η ασβεστιουρία ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας και της απώλειας οστικής μάζας, η συγκέντρωση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στις κολλαγόνες ίνες με αλλαγή της δομής και της αντοχής του οστού, τα χαμηλά επίπεδα του ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) που θεωρείται ένας αναβολικός οστικός παράγοντας, η μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα, η διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών, η οστική μικροαγγειοπάθεια με ελάττωση της αγγειακής ροής και αύξηση της ευθραυστότητας του οστού καθώς και η χρόνια φλεγμονή με αύξηση των κυτταροκινών που επιταχύνουν την αναδόμηση του οστού και την απώλεια ΟΠ. Παρακάτω θα αναπτυχθούν τα κυριότερα σημεία των μηχανισμών αυτών.

## 2. Σακχαρώδης Διαβήτης και Καταγματικός Κίνδυνος

### 2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Ο ΚΚ είναι σημαντικά υψηλότερος στον πάσχοντα πληθυσμό από ΣΔ1 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>8</sup>. Ο ΚΚ είναι αυξημένος σε όλες τις ηλικίες (αυξάνεται περαιτέρω με την πρόοδο της ηλικίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό) τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες με ΣΔ1<sup>9</sup>. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη (Nurses' Health Study)<sup>8</sup>, η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου σε πάσχοντες από ΣΔ1 ήταν 383 ανά 100.000, που σημαίνει 6 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (μέση ηλικία: 65 έτη) και 2,5 φορές μεγαλύτερη από αυτή στον πληθυσμό πασχόντων από ΣΔ2. Μια μετα-

ανάλυση αποτελούμενη από 5 μελέτες κοόρτης υπέδειξε πως ο ΣΔ1 σχετίζεται με έναν συνολικό σχετικό κίνδυνο (RR) 8.9 [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) 7.1-11.2] για κατάγματα ισχίου σε σύγκριση με μη διαβητικό πληθυσμό προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία<sup>10</sup>. Ο RR των καταγμάτων ισχίου ποικίλλει από 1.7 μέχρι 12.3, και αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και συγκεκριμένα μετά τα 40 έτη<sup>9</sup>. Το μεγάλο αυτό εύρος του RR που προκύπτει από τις διάφορες μελέτες μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές στην ηλικία των συμμετεχόντων, στην εθνικότητα, στη διάρκεια της νόσου, στον βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης και στις διαβητικές επιπλοκές<sup>11</sup>.

### 2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Ο ΚΚ ισχίου είναι αυξημένος και σε πάσχοντες από ΣΔ2, όπως προκύπτει από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες<sup>12-14</sup>. Ο ΚΚ αυξάνεται τόσο σε ινσουλινοθεραπευόμενους<sup>15</sup>, όσο και σε αυτούς με πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση<sup>16</sup>. Από την άλλη μεριά, και τα επεισόδια υπογλυκαιμίας σχετίζονται με αυξημένο ΚΚ σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες<sup>17</sup>. Δυο μεγάλες μετα-αναλύσεις αποκάλυψαν πως πάσχοντες από ΣΔ2 εμφάνισαν έναν μετρίως αυξημένο ΚΚ ισχίου (RR 1.7, 95% CI: 1.3-2.2, RR 1.38, 95% CI: 1.25-1.53, αντίστοιχα)<sup>10,18</sup>.

### 2.3. Αίτια αυξημένου Καταγματικού Κινδύνου

#### 2.3.1. Αυξημένος κίνδυνος πτώσεων

Ο ΣΔ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων<sup>17</sup>, λόγω επεισοδίων υπογλυκαιμίας, διαταραχής της ισορροπίας, πτωχής μυϊκής δύναμης<sup>19,20</sup> και χαμηλού επιπέδου φυσικής δραστηριότητας<sup>21</sup>, καταστάσεις που συνοδεύουν πολλές φορές τον ΣΔ. Ινσουλινοθεραπευόμενες γυναίκες εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για πτώσεις σε σύγκριση με τις μη πάσχουσες από ΣΔ [Λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR) 2.76, 95% CI: 1.52-5.01]<sup>19</sup>. Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και για τους ινσουλινοθεραπευόμενους άνδρες<sup>15</sup>. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί στη σοβαρότητα ή τη μεγαλύτερη διάρκεια νόσου των ινσουλινοθεραπευόμενων με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμικά επεισόδια, σε διαταραχή της όρασης, σε περιφερική νευροπάθεια και σε χρόνιες διαταραχές βαδίσματος ή/και ισορροπίας. Παράλληλα, η μελέτη Health ABC (HABC) έδειξε πως η πτωχή νευρωνική λειτουργία και τα υψηλά επίπεδα κυστατίνης C (δεί-

κτης διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας) αυξάνουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο πτώσεων σε πάσχοντες από ΣΔ2<sup>22</sup>. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να σχετίζεται με νευροπάθεια και διαταραχή στον μεταβολισμό της βιταμίνης D, γεγονός το οποίο καταλήγει σε μειωμένη μυϊκή δύναμη<sup>23</sup>.

### 2.3.2. Ευθραυστότητα του οστού

#### 2.3.2.1. Καθοριστικοί παράγοντες μειωμένης οστικής αντοχής

Πάσχοντες από ΣΔ1 εμφανίζουν μειωμένη ΟΠ<sup>24-27</sup>, η οποία συνδέεται άρρηκτα με μειωμένη οστική αντοχή και αυξημένη ευθραυστότητα. Η μείωση της ΟΠ είναι γενικότερα της τάξης του 22-37%<sup>18</sup>. Έχει προταθεί μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλής ΟΠ σε πάσχοντες από ΣΔ1 και παρουσίας μικροαγγειακών επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας και νεφροπάθειας)<sup>18</sup>. Στην παραπάνω μελέτη δεν σημειώθηκε συσχέτιση μεταξύ ΟΠ και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), επομένως είναι ασαφές αν μια ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση θα αποτελέσει θετικό προγνωστικό παράγοντα για την ΟΠ.

Μέσα από αρκετές μελέτες διαπιστώνεται μια αύξηση της ΟΠ σε πάσχοντες από ΣΔ2, σε ένα ποσοστό 5-10% συγκριτικά με έναν μη διαβητικό πληθυσμό προσαρμοσμένο στην ηλικία<sup>27</sup>. Όμως αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες που αναφέρονται στη συσχέτιση αυτή<sup>28,29</sup>. Η αύξηση της ΟΠ ήταν περισσότερο έκδηλη σε νεαρούς άνδρες με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και, όλως παραδόξως, με αυξημένα επίπεδα HbA1c. Πιο πιθανή είναι η ύπαρξη μιας διάχυτης ιδιοπαθούς σκελετικής υπερόσωσης σε ποσοστό των πασχόντων από ΣΔ (15% γυναικών και 25% ανδρών >50 ετών)<sup>30</sup>.

Η οστική ευθραυστότητα δεν είναι μόνο αποτέλεσμα χαμηλής ΟΠ, αλλά πηγάζει επίσης από αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική και, συνεπώς, στην ποιότητα του οστού. Κάποιες μελέτες διαπίστωσαν μια μείωση της φλοιώδους ή/και της δοκιδώδους ογκομετρικής ΟΠ στην άπω κερκίδα ή ωλένη σε πάσχοντες από ΣΔ1 σε σύγκριση με τον μη διαβητικό πληθυσμό<sup>31-36</sup>. Χρησιμοποιώντας ως απεικονιστική εξέταση τη Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ), φάνηκε επίσης αυξημένη πορότητα του φλοιώδους οστού σε πάσχοντες από ΣΔ2 σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες<sup>37,38</sup>. Παρομοίως, σε μικρές μελέτες κοόρτης αναφορικά σε μετεμηνόπαυ-

σιακές γυναίκες με ή χωρίς ΣΔ2, η υψηλής ακρίβειας Αξονική Τομογραφία (ΑΤ) της άπω κερκίδας ή/και ωλένης αποκάλυψε μια τάση αυξημένης πορότητας του φλοιώδους οστού σε πάσχοντες από ΣΔ2 σε σύγκριση με μάρτυρες με κατάγματα ή/και μικροαγγειακές επιπλοκές<sup>39-42</sup>. Σε γυναίκες αφροαμερικανικής φυλής με ΣΔ, η πορότητα του φλοιώδους οστού πιστοποιήθηκε πως ήταν κατά 26% πιο υψηλή, ενώ η φλοιική ογκομετρική ΟΠ κατά 3% πιο χαμηλή σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες<sup>43</sup>.

Επιπρόσθετα, η οστική αντοχή στη φλοιώδη επιφάνεια της κνήμης (εκτίμηση μέσω μέτρησης της in vivo μικρο-οδόντωσης) ήταν χαμηλότερη σε πάσχοντες από ΣΔ σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες<sup>40</sup>. Η διαπίστωση αυτή συνδέεται στενά με αλλαγές της δομής του κολλαγόνου επαγόμενες από τον ΣΔ<sup>44</sup>.

#### 2.3.2.2. Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί

Οι μηχανισμοί οστικής ευθραυστότητας στον ΣΔ είναι περίπλοκοι και είναι αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων που μόνο σε ένα μικρό ποσοστό είναι κοινοί μεταξύ ΣΔ1 και ΣΔ2. Πάσχοντες από ΣΔ1 χαρακτηρίζονται από σχεδόν πλήρη έκπτωση του β-κυττάρου και από χαμηλά επίπεδα ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1), τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των οστεοβλαστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και κατ'έφευκτηση οδηγούν σε ελάττωση της μέγιστης οστικής πυκνότητας ήδη από μικρή ηλικία<sup>45</sup>.

Από την άλλη, στον ΣΔ2 η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού συμβαίνει στα μεταγενέστερα στάδια της πάθησης, όταν η έλλειψη ινσουλίνης, η γλυκοτοξικότητα, τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), οι κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή και οι αδιποκίνες, η αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt, και πιθανώς οι οστικές μικροαγγειακές επιπλοκές συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των οστεοκυττάρων, του οστικού μεταβολισμού και των ιδιοτήτων του κολλαγόνου<sup>46</sup>.

#### 2.3.2.3. Μειωμένη οστική ανακατασκευή στον ΣΔ

Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν χαμηλή οστική ανακατασκευή (ΟΑ) σε πάσχοντες από ΣΔ, η οποία αποτυπώνεται πρωτίστως μέσα από τη μείωση οστεοκαλσίνης που παράγεται από τους οστεοβλάστες και αποτελεί δείκτη οστικού σχηματισμού. Σε παιδιά με ΣΔ1, τα επίπεδα οστεοκαλσίνης βρέθηκαν μειωμένα και συσχετίστηκαν αρνη-

τικά με τα επίπεδα HbA1c. Η συγκέντρωση οστεοκαλσίνης βρέθηκε επίσης χαμηλή σε πάσχοντες από ΣΔ2 σε σύγκριση με μάρτυρες<sup>48,49</sup>. Σε ιστικό επίπεδο, ο μειωμένος αριθμός οστεοβλαστών και η μειωμένη ποσότητα οστεοειδούς (μέτρηση με ιστομορφομετρία) ήταν έκδηλα σε πάσχοντες από ΣΔ2<sup>50</sup>.

Μια πρόσθετη ερμηνεία της χαμηλής ΟΑ σε πάσχοντες από ΣΔ είναι η ύπαρξη υποκλινικού ή μετρίου βαθμού υποπαραθυρεοειδισμού. Χαμηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης πιθανώς εντοπίζονται λόγω χαμηλών επιπέδων παραθορμόνης (PTH) σε πάσχοντες από ΣΔ, καθώς οι δυο παράμετροι συσχετίζονται<sup>51</sup>. Διαταραχή έκκρισης PTH μπορεί να προκληθεί από μεταβολή στην ευαισθησία του υποδοχέα που ανιχνεύει το ασβέστιο, ή να είναι δευτεροπαθής λόγω χρόνιας υπομαγνησισαίμιας σε πάσχοντες από ΣΔ2<sup>52</sup>. Παράλληλα, η ωσμοτική διούρηση προκαλούμενη από τη γλυκοζουρία προκαλεί απέκκριση ασβεστίου, γεγονός που μπορεί να αποτραπεί με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Η συσχέτιση μεταξύ μικροαγγειακής νόσου και διαταραχής της οστικής μικροαρχιτεκτονικής, υποδηλώνει πως η βελτίωση της αγγειακής παροχής στο φλοιώδες οστό, μπορεί να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο μηχανισμό βελτίωσης οστικού σχηματισμού, κατάλληλο για μελλοντική μελέτη.

### 2.3.3. Αδιποκίνες

Οι αλλαγές που επισυμβαίνουν στον οστικό μεταβολισμό σε πάσχοντες από ΣΔ2 μπορεί να σχετίζονται δευτεροπαθώς με απορρύθμιση του επιπέδου των αδιποκινών. Η αδιπονεκτίνη παράγεται αποκλειστικά από τον λιπώδη ιστό και χαμηλά επίπεδα αυτής ανευρίσκονται σε πάσχοντες από ΣΔ2<sup>53</sup>. Η ορμόνη αυτή φαίνεται να ασκεί αναβολική επίδραση στους οστεοβλάστες και ανασταλτική επίδραση στους οστεοκλάστες<sup>54</sup>. Υπάρχουν μελέτες που υπαινίσσονται μια ανάστροφη συσχέτιση της αδιπονεκτίνης<sup>55,56</sup> και άλλες όχι, σε σχέση με τα επίπεδα ΟΠ στην άπω κερκίδα σε Ιάπωνες πάσχοντες από ΣΔ2<sup>57</sup>. Τα επίπεδα της λεπτίνης, μιας άλλης αδιποκίνης που παράγεται στον λευκό λιπώδη ιστό καθώς και από τα λιποκύτταρα του μυελού των οστών, φαίνεται να είναι επίσης χαμηλά σε πάσχοντες από ΣΔ σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες<sup>57</sup>.

### 2.3.4. Οστικές επιδράσεις των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στον ΣΔ2

Αρκετές μελέτες παρέχουν δεδομένα για την επίδραση των AGEs στο κολλαγόνο και τα οστικά κύτταρα. Καταδεικνύεται πως η επίδραση των AGEs στο κολλαγόνο διεγείρει την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 (IL-6) από τα ανθρώπινα οστικά κύτταρα<sup>58</sup>, αναστέλλει τη φαινοτυπική έκφραση των οστεοβλαστών και τη διαφοροποίηση και επιμετάλλωσή τους, αναστέλλει τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου 1 και ευνοεί τον σχηματισμό «χαλαρών γεφυρών» μεταξύ των κολλαγόνων ινών. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής αντοχής και την αύξηση της απορρόφησης του οστού προκαλούμενη από τους οστεοκλάστες<sup>59,60</sup>. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται από την ύπαρξη υποδοχέων των AGEs (RAGEs) στα οστικά κύτταρα<sup>49</sup>.

### 2.3.5. Ινσουλίνη και IGF-1

Η αναβολική δράση της ινσουλίνης στα οστά είναι αποδεδειγμένη *in vitro*<sup>61</sup>. Ζωικά μοντέλα ΣΔ φάνηκε να εμφανίζουν διαταραγμένο σχηματισμό οστίτη ιστού μετά από τραύμα σε σύγκριση με μη διαβητικούς μάρτυρες. Έγχυση ινσουλίνης αποκατέστησε τον οστικό σχηματισμό σε αυτά τα ζωικά μοντέλα<sup>62</sup>. Μελέτες που περιελάμβαναν τη μελέτη του γονιδίου του υποδοχέα του IGF-1 (IGFR1) στους οστεοβλάστες έδειξαν πως η ινσουλίνη εμφανίζει άμεση αναβολική επίδραση στους οστεοβλάστες<sup>63</sup>. Καταστάσεις που σχετίζονται με ινσουλινοπενία (ΣΔ1) τυπικά χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ή/και χαμηλή δράση του IGF-1. Η απορρύθμιση αυτή του IGF-1 πιθανώς συσχετίζεται με την παθογένεια της ευθραυστότητας του οστού στον ΣΔ1. Αρκετές μελέτες περιγράφουν μια άμβλυνση της δράσης του IGF-1 στους οστεοβλάστες ύστερα από τη διαπίστωση αυξημένων επιπέδων AGEs. Επίσης, η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα των AGEs ενδεχομένως προάγουν την αντίσταση των οστεοβλαστών στις δράσεις του IGF-1<sup>64,65</sup>. Τα επίπεδα του IGF-1 φαίνεται να συσχετίζονται αντίστροφα με την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πάσχουσες από ΣΔ2 ανεξαρτήτως ηλικίας, γλυκαιμικής ρύθμισης, νεφρικής λειτουργίας, έκκρισης ινσουλίνης και ΟΠ οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης.

Παρ' όλο που σχετική ινσουλινική ανεπάρκεια παρατηρείται στα τελικά στάδια του ΣΔ2, το προεξάρχον φαινόμενο στο μεγαλύτερο μέρος της πο-

ρείας του ΣΔ2 είναι η ινσουλινική αντίσταση και η υπερινσουλιναμία. Το πώς επιδρά αυτή με τη σειρά της στον οστικό μεταβολισμό είναι ασαφές, αλλά συσχετίζεται με τη μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τους μυς με αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία, η οποία μακροπρόθεσμα μπορεί να επηρεάζει και τον σκελετό.

### 3. Αντιδιαβητική αγωγή και γλυκαιμική ρύθμιση

Η επίτευξη γλυκαιμικής ρύθμισης είναι ο στόχος οποιασδήποτε αντιδιαβητικής αγωγής και, συνεπώς, η επιλογή αυτής είναι καθοριστική στη μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Δεδομένα από τη μελέτη UKPDS<sup>66</sup> κατέδειξαν πως μια μείωση της HbA1c κατά 1% συσχετίστηκε με μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 37%. Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν ανωτέρω στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αναμένεται πως η βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση θα οδηγήσει σε μείωση του καταγματού κινδύνου. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν επίσης πως πάσχοντες από ΣΔ με πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση παρουσιάζουν αυξημένο ΚΚ (67,68). Για παράδειγμα, η μελέτη Rotterdam διαπίστωσε 62% μεγαλύτερο ΚΚ σε πάσχοντες από ΣΔ2 και HbA1c  $\geq 7.5\%$  σε σύγκριση με αυτούς με HbA1c  $< 7.5\%$ <sup>67</sup>. Η μελέτη ACCORD ωστόσο επεσήμανε πως οι ασθενείς με αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση (μέση HbA1c 6.4%) δεν είχαν διαφορετικό ΚΚ σε σχέση με αυτούς με ελάμβαναν την καθιερωμένη θεραπεία (μέση HbA1c 7.5%). Με βάση τα στοιχεία αυτά συμπεραίνουμε πως η επίτευξη επιπέδων HbA1c  $< 7.5\%$  δεν συμβάλλει στην προστασία από κατάγματα<sup>69</sup>. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες [American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)]<sup>70</sup> συνιστούν ως πρώτη γραμμής θεραπεία τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές του τρόπου ζωής σε πάσχοντες από ΣΔ. Όταν η απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ηλικιωμένους ασθενείς συνδυάζεται με φυσική δραστηριότητα, παρατηρείται βελτίωση στη μυϊκή δύναμη, την ισορροπία και τη βάδιση<sup>71</sup>. Παρακάτω θα αναπτυχθούν λεπτομερώς τα διαθέσιμα στοιχεία σε σχέση με την επίδραση της αντιδιαβητικής αγωγής στον μεταβολισμό του οστού.

### 3.1. Οστικός μεταβολισμός και αντιδιαβητική αγωγή (Πίν. 1)

#### 3.1.1. Μετφορμίνη

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τον πιθανό αναβολικό ρόλο της μετφορμίνης στα οστά. Για παράδειγμα, το 2006, αναφέρθηκε πως σε *in vitro* παρουσία μετφορμίνης υπάρχει ένας δοσοεξαρτώμενος πολλαπλασιασμός κυττάρων παρόμοιων με οστεοβλάστες (MC3T3E1) καθώς και μια προαγωγή της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης<sup>72</sup>. Μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε πως η μετφορμίνη διεγείρει την έκφραση του Runx2, ενός ισχυρού παράγοντα της ρύθμισης σχηματισμού οστού, όπως και την έκφραση του IGF-1<sup>73</sup>. Επίσης, βρέθηκε πως η μετφορμίνη αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, την ενσπόθεση ασβεστίου και τον αριθμό των οξιδίων που σχηματίζονται σε πρώιμους οστεοβλάστες αρουραίων. Οι δράσεις αυτές αντιστρατεύονται τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας στη διαμόρφωση οστεοβλαστών<sup>73</sup>. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί *in vitro* πως η μετφορμίνη αποτρέπει τις αλλαγές επαγόμενες από AGEs σε οστεοβλαστικές σειρές κυττάρων (UMR106 and MC3T3E1)<sup>74</sup>. Τόσο η οστική μάζα όσο και η οστική ποιότητα βελτιώθηκαν μετά τη χρήση μετφορμίνης. Οι Gao και συνεργάτες υπέδειξαν πως η μετφορμίνη βελτιώνει την οστική δομή σε αρουραίους που υπέστησαν ωοθηκεκτομή, μέσω ρύθμισης οστεοβλαστικών δεικτών (core-binding factor a1 ή cbfa1) και μέσω της έκφρασης υποδοχέων που σχετίζονται με την πρωτεΐνη 5 των υποδοχέων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης<sup>75</sup>.

Οι Zinman και συνεργάτες διερεύνησαν τις αλλαγές στα επίπεδα δεικτών οστικού μεταβολισμού αναλύοντας δείγματα από 1.605 ασθενείς (μελέτη ADOPT) ως μέτρηση αναφοράς καθώς και μετά από 12 μήνες θεραπείας με μετφορμίνη ή ροσιγλιταζόνη (ROSI). Στις γυναίκες διαπιστώθηκε αύξηση του καρβοξυτελικού άκρου του κολλαγόνου (CTX) σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη (1.3% σε σχέση με τη μέτρηση αναφοράς). Στους άνδρες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Αναφορικά με τους δείκτες οστικού σχηματισμού, το αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκαλαγόνου τύπου 1 (PINP) και την αλκαλική φωσφατάση, στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε και για τα δυο φύλα στα οποία χορηγήθηκε μετφορμίνη. Η μετφορμίνη επίσης συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της PTH πλάσματος<sup>76</sup>.

**Πίνακας 1.** Επίδραση αντιδιαβητικών παραγόντων στη σκελετική υγεία.

Μηχανισμοί δράσης και επιλεγμένοι παράγοντες	Οστικοί δείκτες	Οστική πυκνότητα	Καταγματικός κίνδυνος
<i>Ευαισθητοποιητικά των ιστών στην ινσουλίνη</i>			
Μετφορμίνη	↓*	↓/↔*	↔**
TZDs	↓/↔ διαμόρφωση* ↑/↔ απορρόφηση +	↓/↔*	↑+, ++
<i>Ινσουλινοεκκριτικά</i>			
Σουλφονουλουρίες	ΟΔ§	ΟΔ§	↔*
DPP-4	↔ +	ΑΔ§§	↔+
GLP-1	↔ +	↔+	ΑΔ§§
<i>Άλλοι μηχανισμοί</i>			
SGLT-2	↔+	↔+	↑ +
Ινσουλίνη	ΟΔ§	↑*	↑*

\* Προοπτικές μελέτες κοόρτης, \*\* μελέτες ασθενών-μαρτύρων, + τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ++ στον περιφερικό σκελετό γυναικών, § όχι δεδομένα, §§ ανεπαρκή δεδομένα

Επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν μείωση του ΚΚ σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη. Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων (μέση ηλικία 43±27 έτη, 41.8% γυναίκες) υποστηρίζει τον ρόλο της μετφορμίνης στη μείωση καταγματικού κινδύνου οποιασδήποτε αιτίας [αναλογία κινδύνου (HR) 0.81, 95% CI: 0.70-0.93]<sup>77</sup>.

Μια άλλη ιστορική μελέτη που περιελάμβανε 1.964 πάσχοντες από ΣΔ2 (μέση ηλικία 61.7±14.0, 49% γυναίκες) κατέδειξε πως η θεραπεία με μετφορμίνη υπήρξε προστατευτική για τον ΚΚ ακόμα και ύστερα από προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου (HR 0.70, 95% CI: 0.6-0.96) (2008). Επίσης, σε μια μελέτη κοόρτης περίπου 30.000 ηλικιωμένων πασχόντων από ΣΔ2 με διάστημα παρακολούθησης 10 μήνες, ο ΚΚ για τις γυναίκες (μέση ηλικία 76±7 έτη) που έκαναν χρήση μετφορμίνης ήταν χαμηλότερος από αυτόν για γυναίκες (μέση ηλικία 77±7 έτη) που έκαναν χρήση θειαζολιδινιδίων (TZDs)<sup>79</sup>.

Η ευνοϊκή δράση της μετφορμίνης προκύπτει και από τη μελέτη ADOPT στην οποία τα κατάγματα χαρακτηρίστηκαν ως ένα από τα δυσμενή συμβάντα. Οι ασθενείς (4.351) παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο 4 ετών και καταγράφηκαν 200 κατάγματα. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μετφορμίνη (μέση ηλικία 57±10 έτη, 44% γυναίκες), η αθροιστική επίπτωση των καταγμάτων και για τα δυο φύλα ήταν 1.20 για 100 ανθρωποέτη, με μια αθροιστική επίπτωση στα κατάγματα

(95% CI) 5.6% (4.1-7.1) στα 5 έτη για το σύνολο των ασθενών<sup>80</sup>.

### 3.1.2. Σουλφονουλουρίες

Ο μηχανισμός δράσης των σουλφονουλουριών έγκειται στην αύξηση έκκρισης ινσουλίνης μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα διαύλων K<sup>+</sup> που εξαρτάται από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με την άμεση επίδραση των σουλφονουλουριών στον οστικό ιστό. Παρ' όλα αυτά οι επιδημιολογικές έρευνες υποστηρίζουν πως οι σουλφονουλουρίες μπορεί να έχουν έμμεσο θετικό αποτέλεσμα στα οστικά κατάγματα βελτιώνοντας το γλυκαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών<sup>81</sup>.

Δυο προκλινικές μελέτες διερεύνησαν την επίδραση της γλιμεπιρίδης, μιας σουλφονουλουρίας τρίτης γενιάς, σε οστεοβλάστες προερχόμενους από αρουραίους. Η γλιμεπιρίδη αύξησε τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού της κινάσης της φωσφοϊνοσιτόλης 3<sup>82</sup>. Η ίδια ομάδα συγγραφέων έκανε την παρατήρηση πως η γλιμεπιρίδη είχε προστατευτική δράση στους οστεοβλάστες της γνάθου αρουραίων ύστερα από καταστροφή λόγω υπεργλυκαιμίας, και ενίσχυσε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης και τα επίπεδα mRNA της οστεοκαλσίνης<sup>83</sup>.

Στη μελέτη ADOPT, τα επίπεδα CTX μειώθη-

καν σε ασθενείς που ελάμβαναν γλιμεπιρίδη (σουλφονουλουρία) και στις γυναίκες και στους άνδρες (ποσοστό αλλαγής από τη μέτρηση αναφοράς στους 12 μήνες, αντίστοιχα:  $-3.3$  και  $-4.3\%$ ). Αναφορικά με τις αλλαγές στα επίπεδα PINP και αλκαλικής φωσφατάσης, επίσης διαπιστώθηκε η μικρότερη μείωση σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπευτικές ομάδες της μελέτης.

Στις περισσότερες κλινικές μελέτες, οι σουλφονουλουρίες δίνονται ως θεραπεία ελέγχου για τη διερεύνηση των επιδράσεων άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων και συχνά δεν αναφέρεται αν τα κατάγματα που συνέβησαν ήταν τραυματικά ή κατάγματα ευθραυστότητας<sup>84</sup>.

Στη μελέτη ADOPT, τη μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με συμβάντα καταγμάτων, διαπιστώθηκε πως κατάγματα σε 49 ασθενείς (3.4%) συνέβησαν στην ομάδα της γλιμεπιρίδης, με αθροιστική επίπτωση καταγμάτων 5.7% (95% CI: 3.9-7.6) σε 5 έτη<sup>80</sup>.

Η αθροιστική επίπτωση στην ομάδα που ελάμβανε μετφορμίνη στην ίδια μελέτη δεν διέφερε σημαντικά (βλέπε παραπάνω). Μια δανέζικη προγενέστερη μελέτη ασθενών-μαρτύρων συμπεριέλαβε περιστατικά καταγμάτων ( $n=124.655$ ) και 3 μάρτυρες ανά περιστατικό ( $n=373.962$ ) προσαρμοσμένους στο φύλο και την ηλικία. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν πως η θεραπεία με σουλφονουλουρία συσχετίζεται με σημαντική μείωση του ΚΚ του ισχίου (HR 0.74, 0.58-0.93) σε σύγκριση με πάσχοντες από ΣΔ2 χωρίς θεραπεία<sup>77</sup>. Μια μεγαλύτερη προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία συμμετείχαν 84.339 Καναδοί ασθενείς (μέση ηλικία 59 έτη, 43% γυναίκες) κατέδειξε πως οι ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουλουρίες εμφάνισαν χαμηλότερο ΚΚ από ό,τι αυτοί υπό θεραπεία με TZDs<sup>85</sup>.

### 3.1.3. Θειαζολιδινεδιόνες

Οι TZDs αποτελούν μια σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Τα τελευταία χρόνια διερευνάται η αρνητική τους δράση στον οστικό μεταβολισμό<sup>86</sup>. Οι TZDs συνδέονται με ενεργοποιημένους υποδοχείς των πλασμοσώμων των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferator activated receptors ή PPARs) που λειτουργούν και ως μεταγραφικοί παράγοντες ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων που συσχετίζονται με τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Κύρια δράση των TZDs είναι η αύξηση της πρόσληψης

γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και κατά δεύτερο λόγο μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης<sup>87</sup>. Οι κλινικές έρευνες που έχουν γίνει στους πάσχοντες από ΣΔ2 δείχνουν πως οι TZDs αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος συγκριτικά με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία<sup>88,89</sup>. Αυτό καταδείχθηκε πρόσφατα στη μελέτη της ροσιγλιταζόνης (μελέτη ADOPT), στην οποία ο αριθμός των καταγμάτων στις γυναίκες υπό θεραπεία ήταν σημαντικά αυξημένος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι μηχανισμοί πρόκλησης του φαινομένου αυτού έχουν μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα και υπάρχουν ενδιαφέροντα ευρήματα<sup>90-92</sup>.

#### 3.1.3.1. Προλιπογόνος δράση

Τόσο σε ζωικές όσο και σε ανθρώπιες μελέτες έχει βρεθεί ότι οι TZDs προάγουν τη λιπογένεση με ενεργοποίηση του PPAR $\gamma$  με επαγωγή της έκφρασης των σχετικών γονιδίων<sup>89,93</sup>. Στον μυελό των οστών οι TZDs μπορούν να αυξήσουν τη λιπογένεση, εκτρέποντας τα βλαστικά κύτταρα του μυελού στη λιπογενετική οδό. Σε μια μελέτη οι TZDs προκάλεσαν τη λιπογένεση σε καλλιέργειες μυελού των οστών ποντικών *in vitro*, και ανέστειλαν την οστεοκλαστογένεση ενώ δεν μετέβαλαν την οστεοβλαστογένεση<sup>94,95</sup>.

#### 3.1.3.2. Αντιοστεοβλαστική και προοστεοκλαστική δράση

Είναι γνωστό ότι οι TZDs επηρεάζουν τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα άμεσα σε συστήματα καλλιέργειών. *In vivo* μελέτες από την ομάδα των Sorocanu και συνεργατών κατέδειξαν ότι οι TZDs χορηγούμενες σε ποντικούς προκάλεσαν αναστολή της ανάπτυξης των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων<sup>96</sup>. Οι TZDs μείωσαν επίσης την ΟΠ και τον όγκο του σπογγώδους οστού χωρίς σημαντική μεταβολή στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης. Αντίθετα υπάρχουν ασυμφωνίες μεταξύ των ευρημάτων κλινικών μελετών αναφορικά με τις δράσεις των TZDs σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες<sup>97</sup>. Από τις ζωικές και ανθρώπινες μελέτες φάνηκε πως οι δείκτες οστικής αποδόμησης και σχηματισμού, όπως το PINP και η οστική αλκαλική φωσφατάση, ήταν ελαττωμένοι το ίδιο στις γυναίκες και τους άνδρες βρισκόμενους υπό θεραπεία με τη ροσιγλιταζόνη<sup>98</sup>. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μια άλλη μελέτη στην οποία παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κυκλοφορούντος δείκτη οστικής ανακατασκευής, CTX-1, ενώ δεν μεταβλή-

θηκαν τα επίπεδα της P1NP κατόπιν θεραπείας 16 εβδομάδων με ροσιγλιταζόνη γυναικών με ΣΔ2 και πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο. Ίδιες μελέτες έδειξαν πως η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη δεν επηρέασε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού στους άνδρες<sup>98</sup>.

Άλλη θεωρία σχετικά με τη δράση των TZDs στα οστεοβλαστοκύτταρα αναφέρει μια μελέτη των Lecka-Czernik και συνεργατών που δείχνει τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* πως η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  αναστέλλει τη δράση του IGF-1 στα οστά<sup>99,100</sup>. Ο φυσιολογικός ρόλος των PPAR $\gamma$  δεν είναι απόλυτα γνωστός. Φαίνεται πως λειτουργούν κυρίως ως παράγοντες διαφοροποίησης των λιποκυττάρων από πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα, μειώνοντας τον σχηματισμό των οστεοβλαστοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων λειτουργικών, ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων. Συγκεκριμένα σε ζωικές και ανθρώπινες μελέτες, αγωγή με ροσιγλιταζόνη για 7-8 εβδομάδες προκάλεσε μείωση των επιπέδων του IGF-1. Η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αναστείλει τόσο την ηπατική όσο και την οστική παραγωγή του IGF-1, επηρεάζοντας την οστική παραγωγή<sup>100</sup>.

### 3.1.3.3. Καταστολή έκφρασης της αρωματάσης και σύνθεσης οιστρογόνων στον λιπώδη ιστό

Προγενέστερα προκλινικά δεδομένα ανέδειξαν ότι οι TZDs αναστέλλουν την παραγωγή οιστραδιόλης από τις ωοθήκες, ενώ προάγουν την παραγωγή προγεστερόνης. Με βάση τα πειραματικά αυτά δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν τις ανεπιθύμητες δράσεις των TZDs στην ορμονική ρύθμιση της οστικής ομοιοστάσης, το εύρημα του αυξημένου αριθμού καταγμάτων σε γυναίκες που έλαβαν TZDs στη μελέτη ADOPT είναι ευλογοφανές, και ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία<sup>80,101,102</sup>.

Η πρόσθετη μείωση των οιστρογόνων μπορεί να συνέβαλε καθώς είναι γνωστό ότι σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες υπάρχει εκτροπή των κυττάρων προς αυξημένη λιπογένεση. Ωστόσο, η εμμηνοπάυση δεν φαίνεται να ήταν σημαντικός παράγοντας στη μελέτη ADOPT. Πιο ενδιαφέρον ήταν το γεγονός της απουσίας σημαντικού αποτελέσματος των TZDs στους άνδρες. Φαίνεται επίσης ότι ο αυξημένος αριθμός καταγμάτων στη μελέτη ADOPT είχε περισσότερο σχέση με την οστική ποιότητα, καθώς ο δείκτης ΟΠ είναι συνήθως φυσιολογικός ή αυξημένος<sup>100,101</sup>.

### 3.1.4. Το φαινόμενο ινκρετίνης και η δράση της στα οστά

Οι ινκρετίνες είναι γαστρεντερικές ορμόνες που εκκρίνονται με τη λήψη τροφής και προκαλούν μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα αναστέλλοντας την απελευθέρωση της γλυκαγόνης, επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση, ελαττώνοντας την όρεξη και αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης από το  $\beta$ -κύτταρο. Τα δυο κυριότερα μόρια της κατηγορίας είναι το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) και το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινολιπολυπεπτίδιο (glucose-dependent insulin releasing polypeptide, GIP). Και τα δυο αυτά μόρια απενεργοποιούνται ταχύτατα από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (DPP-4)<sup>103</sup>.

Όλο και περισσότερα δεδομένα ενισχύουν την άποψη πως οι ινκρετίνες μπορούν να επηρεάσουν το σκελετικό σύστημα, εξαιτίας της ρύθμισης που επιφέρουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων υπεύθυνων για τον σχηματισμό οστού<sup>104</sup>.

Το GIP και το GLP-1 έχουν απευθείας δράση στους οστεοβλάστες, όπου αυξάνουν το c-AMP και το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Σε καλλιέργειες οστεοβλαστών το GIP συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση του οστού και η *in vitro* χορήγησή του συνδέεται με αύξηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης και του τύπου 1 κολλαγόνου και προστατεύει από απόπτωση τους οστεοβλάστες με την αναβολική του δράση. Επίσης το GIP εμποδίζει την εξαρτωμένη από την PTH οστική αποδόμηση. Έχει διερευνηθεί ο ρόλος του GIP στον μεταβολισμό του ασβεστίου και υποστηρίζεται ότι ίσως αποτελεί τον απευθείας σύνδεσμο ανάμεσα στο ασβέστιο της διατροφής και την εναπόθεσή του στα οστά<sup>105</sup>.

#### 3.1.4.1. Ανάλογα ινκρετινών

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει πως οι ινκρετινικοί υποδοχείς στα ποντίκια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο οστικής ανακατασκευής, προφανώς διαμέσου καλσιτονινο-εξαρτώμενης οδού<sup>106</sup>. Σε *in vivo* μελέτες παρατηρείται πως η αύξηση δράσης του GIP έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας, ενώ η απουσία λειτουργίας της οδού σηματοδότησης των GIP υποδοχέων ανέδειξε σημαντική απώλεια οστικής μάζας<sup>107,108</sup>.

Από μια άλλη πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ανεξάρτητη από την ινσουλίνη αναβολική δράση



των GLP-1 στα οστά κατόπιν τριήμερης συνεχόμενης ενδοφλέβιας χορήγησης των σκευασμάτων αυτών σε ποντίκια πάσχοντα από ΣΔ2. Η εξενατίδη, το συνθετικό παράγωγο της εξενδίνης-4, διαθέτει τις βιολογικές δράσεις του GLP-1, είναι ανθεκτική στην αποδόμηση μέσω της δράσης του DPP-4 και έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες. Έχει λοιπόν παρατηρηθεί πως η χορήγησή της σε αρουραίους που κατέστησαν διαβητικοί με στρεπτοζοτοκίνη ή φρουκτόζη έχει οστεογενετικό αποτέλεσμα και αλληλεπιδρώντας με το μονοπάτι του Wnt προάγει τον οστικό σχηματισμό αυξάνοντας την ΟΠ<sup>109,110</sup>.

Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό μετά τη θεραπεία με GLP-1 (ή και GLP-2) ανάλογα. Για παράδειγμα, μετά τη χορήγηση εξενατίδης δεν σημειώνονται αλλαγές στους δείκτες οστικής ανακατασκευής, όπως η αλκαλική φωσφατάση πλάσματος<sup>111</sup>.

Μετά τη χορήγηση GLP-2 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν παρατηρούνται μεταβολές στα επίπεδα οστεοκαλσίνης ή P1NP, παρά μόνο μια μείωση του CTX<sup>112,113</sup>.

Η επίδραση των GLP αναλόγων στην ΟΠ είναι ασαφής. Μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συνολικής ΟΠ του ισχίου καταγράφηκε μετά τη χορήγηση GLP-2 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 65,3 έτη)<sup>113</sup>, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη συνολική ΟΠ σε 69 ασθενείς υπό αγωγή με εξενατίδη ή γλαργινική ινσουλίνη (μέση ηλικία 59±8 έτη, 34,7% γυναίκες)<sup>111</sup>.

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις διερεύνησαν την επίπτωση των καταγμάτων μετά τη χορήγηση GLP-1 αναλόγων<sup>114,115</sup>. Η ομάδα των Mabileau και συνεργατών αποκάλυψε πως η χορήγηση GLP-1 αγωνιστών δεν επηρεάζει τον καταγματικό κίνδυνο<sup>114</sup>. Όμως, ο συνολικός αριθμός καταγμάτων ήταν μόνο 19, ένα νούμερο που δεν μας επιτρέπει να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Από την άλλη, η ομάδα των Su και συνεργατών βρήκε πως διαφορετικά GLP-1 ανάλογα σχετίζονται με διαφορετικό ΚΚ. Συγκεκριμένα, η λιραγλουτίδη συνδέθηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο κατάγματος (OR=0.38, 95% CI:17-0.87), και αντίθετα η εξενατίδη με αυξημένο (OR=2.09, 95% CI: 1.03-4.21)<sup>115</sup>.

Η πιθανή οστεοπροστατευτική δράση των GLP αναλόγων δεν επιβεβαιώθηκε από την πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Driessen και συνεργατών. Οι ερευνητές είχαν σκοπό να διερευ-

νήσουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης των GLP-1 και του ΚΚ. Τα περιστατικά αφορούσαν άτομα με κάταγμα, ενώ οι μάρτυρες άτομα χωρίς κάταγμα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (2007-2011), ενώ όλοι ήταν ηλικίας από 18 και άνω. Ανάμεσα στα περιστατικά (n = 229.114), υπήρχαν 6.993 άτομα που έκαναν χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων εκτός ινσουλίνης (NIAD – non- insulin anti-diabetic drug) (εξαιρουμένων και των αναλόγων ινκρετίνης) και 255 άτομα που έκαναν χρήση GLP-1. Παρομοίως, μεταξύ των μαρτύρων (n = 229.114), 7.209 ήταν υπό αγωγή με NIAD (εξαιρουμένων των αναλόγων ινκρετίνης) και 220 ήταν υπό αγωγή με GLP-1. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η τρέχουσα χρήση των GLP-1 δεν συσχετίστηκε με χαμηλό ΚΚ (OR 1.16, 95% CI: 0.83-1.63). Αλλά και αντιστρόφως, ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος δεν συσχετίστηκε με τη χρήση GLP-1 (OR 0.78, 95% CI: 0.44-1.39). Ούτε κατά την πρόσφατη ούτε κατά την παρελθούσα χρήση των GLP-1 παρατηρήθηκε μείωση στον ΚΚ. Οι τιμές OR αντίστοιχα για πρόσφατη και παρελθούσα χρήση GLP-1 είναι: OR 1.03, 95% CI: 0.69-1.53 και OR 1.09, 95% CI 0.82-1.46, αντίστοιχα. Αντιθέτως, σημαντικά αυξημένο ΚΚ εμφάνισαν τόσο οι ασθενείς χωρίς χρήση NIAD (OR 1.10, 95% CI: 1.06-1.14), όπως και αυτοί με παρελθούσα χρήση NIAD (OR 1.12, 95% CI: 1.05-1.20). Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της σχέσης GLP-1 αγωνιστών και ΚΚ<sup>116</sup>.

### 3.1.4.2. Αναστολείς της Διπεπτιδυλικής Πεπτιδάσης-4

Η διαπίστωση ότι το GIP και το GLP-1 διασπώνται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-4 ώθησε την έρευνα στην ανακάλυψη των αναστολέων της DPP-4 (DPP-4i). Η χορήγηση DPP-4i δίνει τη δυνατότητα στα ενδογενή πεπτίδια που φυσιολογικά το ένζυμο διασπά, όπως τα GIP και GLP-1, να δρουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Δρώντας με αυτόν τον τρόπο ασκούν παρόμοια δράση με το GLP-1 στα οστά και εμφανίζουν, κατά συνέπεια, οστεοαναβολική δράση. Η δράση των DPP-4i στον οστικό μεταβολισμό μέχρι στιγμής δεν έχει μελετηθεί επαρκώς<sup>117</sup>.

Κάποιες μελέτες σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια) φαίνεται να υποστηρίζουν αυτά τα ευρήματα. Η ομάδα των Kyle και συνεργατών συνέκρινε τη δράση της πιογλιταζόνης και της σιταγλιπτίνης στην οστική ποιότητα των άγριων ποντικών. Η θεραπεία

με σιταγλιπτίνη σαφέστατα βελτίωσε την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης και την αρχιτεκτονική δοκιδώδους οστού στα θηλυκά ποντίκια, αποκαλύπτοντας σημαντικές διαφορές στη δράση μεταξύ της πιογλιταζόνης και της σιταγλιπτίνης. Από την άλλη, οι ανθρώπινες μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση στον οστικό μεταβολισμό μεταξύ των DPP-4i και της γλαργινικής ινσουλίνης, ενισχύοντας το συμπέρασμα ότι η οστική ποιότητα παίζει βασικότερο ρόλο από ό,τι η ΟΠ στον ΚΚ στους ασθενείς με ΣΔ2<sup>118,119</sup>.

Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρθηκε η πιθανή δράση των AGEs στη διαταραγμένη οστική ποιότητα στον ΣΔ2. Οι Yamagishi και συνεργάτες ερμήνευσαν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό μείωσης της ΟΠ και αύξησης αντίστοιχα της οστικής ευθραυστότητας στους πάσχοντες από ΣΔ μέσω της δράσης των AGEs και του οξειδωτικού stress. Οι ίδιοι συγγραφείς απέδειξαν πως η βιλνταγλιπτίνη αναστέλλει τον σχηματισμό και τη συσσώρευση των AGEs και μειώνει την έκφραση αυτών στη θωρακική αορτή σε παχύσαρκα ποντίκια πάσχοντα από ΣΔ υποθέτοντας πως οι DPP-4i, έχοντας ως τελικό στόχο τον άξονα των AGEs-RAGEs, θα μπορούσαν να επηρεάσουν σε μοριακό επίπεδο την οστική μάζα και την οστική ποιότητα<sup>120</sup>.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που περιελάμβανε 28 κλινικές μελέτες (με 11.880 και 9.175 ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία διαρκείας 35 εβδομάδων με DPP-4i και άλλα συγκρίσιμα σκευάσματα αντίστοιχα). Διαπιστώθηκαν 63 περιστατικά ασθενών με οστικό κάταγμα, από τους οποίους οι 26 ελάμβαναν DPP-4i και οι 37 άλλα σκευάσματα. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν: OR 0.60 (95% CI:0.37-0.99) για τους DPP-4i. Η θετική δράση των DPP-4i στα οστά φαίνεται να έχει σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί οι 7 μελέτες ανέδειξαν σημαντική μείωση στα κατάγματα όταν η διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 52 εβδομάδες<sup>121</sup>.

Το αποτέλεσμα αυτών των μετα-αναλύσεων έχει αρκετό ενδιαφέρον αλλά πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς το χρονικό διάστημα των δοκιμών δεν ήταν αρκετό για τη σωστή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επίσης τα οστικά κατάγματα δεν αποτελούσαν τον βασικό τελικό σκοπό της μελέτης αλλά αναφέρθηκαν μόνο ως ανεπιθύμητα συμβάντα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φυλετική διαφοροποίη-

ση και το εμμηνοπαυσιακό ή μη προφίλ των συμμετεχόντων στην μελέτη. Παρόλα αυτά σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης η χρήση των DPP-4i φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση στα οστά<sup>121</sup>.

Η πιο πρόσφατη κλινική μελέτη (n = 16,492) των Driessen και συνεργατών<sup>116</sup>, έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παραπάνω μετα-ανάλυσης. Τα αποτελέσματα της τελευταίας κλινικής μελέτης δεν δείχνουν σημαντική μείωση στον ΚΚ με τη χρήση DPP-4i σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτά της απουσίας σημαντικής σχέσης μεταξύ DPP-4i και ΚΚ συμφωνούν με μια μεγάλη κλινική μελέτη (n=16,492) όπου ελέγχεται η επίδραση της σαξαγλιπτίνης στον ΚΚ<sup>122</sup>, καθώς και με μια μεταγενέστερη μελέτη κοόρτης όπου μελετάται η επίδραση των DPP-4i στον ΚΚ σε σχέση με άλλα υπογλυκαιμικά δισκία<sup>118</sup>. Το μονοπάτι μέσω του οποίου οι DPP-4i ενδεχομένως επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό είναι ίσως το ίδιο με αυτό που ακολουθούν οι GLP-1 αγωνιστές, με την πιθανή συμπληρωματική δράση του GIP στα οστά, καθώς οι DPP-4i αναστέλλουν την αποδόμηση τόσο του GLP-1 όσο και του GIP<sup>116</sup>.

### 3.1.5. Αναστολείς του τύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης

Μια νέα τάξη υπογλυκαιμικών δισκίων, οι αναστολείς του τύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT-2), έχει γίνει προσφάτως διαθέσιμη<sup>70,123</sup>. Οι συμμεταφορείς νατρίου γλυκόζης (SGLTs) ευθύνονται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης στους νεφρούς, με τους SGLT-2 να ευθύνονται για το 90% της επαναρρόφησης της γλυκόζης. Οι SGLT-2 καταλύουν την ενεργητική μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού, μια ενέργεια ανεξάρτητη από την ινσουλίνη<sup>124,125</sup>. Η αναστολή των SGLT-2 καταλήγει σε αυξημένη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα, και με αυτόν τον τρόπο μείωση της HbA1c. Η θεραπεία με τους SGLT-2i (καναγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη) συνδέεται με μέτρια απώλεια βάρους και μείωση της αρτηριακής πίεσης. Όμως, καταγράφονται και παρενέργειες, όπως λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος και μείωση του ενδαγγειακού όγκου ως αποτέλεσμα της διουρητικής τους δράσης<sup>123</sup>.

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης τους, οι SGLT-2i παρεμβαίνουν στην ομοίωση του ασβεστίου και του φωσφόρου και δυνητικά επηρεάζουν

δυσμενώς την οστική μάζα και τον ΚΚ. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νταπαγλιφλοζίνη σε σχέση με εικονικό φάρμακο, δεν έχουν αποδείξει κάποια αλλαγή στα επίπεδα ασβεστίου και 25-υδροξυ-βιταμίνης D του ορού, αλλά μόνο μια αύξηση στα επίπεδα φωσφόρου, μαγνησίου και PTH του ορού<sup>126,127</sup>. Για να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος των SGLT-2i στον οστικό μεταβολισμό, η ομάδα των Ljunggren και συνεργατών διεξήγαγε μια διπλά τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε πάσχοντες από ΣΔ2 οι οποίοι ελέγχονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη<sup>128</sup>. Η μελέτη επιβεβαίωσε μικρή αύξηση των επιπέδων φωσφόρου και μαγνησίου στον ορό, αλλά δεν πιστοποίησε κάποια αλλαγή στα επίπεδα του ασβεστίου ή της 25-υδροξυ-βιταμίνης D και PTH στον ορό. Επιπλέον και σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε δείκτες ΟΑ (P1NP, CTX) καθώς και στην ΟΠ κατά τη διάρκεια των 50 εβδομάδων θεραπείας με νταπαγλιφλοζίνη<sup>128</sup>.

Για τα επίπεδα των δεικτών ΟΑ μετά τη χορήγηση των SGLT-2 αξίζει να αναφέρουμε τη μελέτη σε πειραματόζωα που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα των Thrailkill και συνεργατών. Οι ερευνητές αυτοί χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ποντικού αρσενικού γένους το οποίο όταν πάσχει από ΣΔ εμφανίζει προδιάθεση σε διαβητικές επιπλοκές και παρουσιάζει νωρίς (10-13 εβδομάδες) σημεία διαβητικής οστικής νόσου (DBA/2J). Δημιουργήθηκαν ομάδες με ή χωρίς υπεργλυκαιμία επαγόμενη από στρεπτοζοτοσίνη. Σε κάθε ομάδα χρησιμοποιήθηκε τροφή που περιείχε καναγλιφλοζίνη σε κάποια ζώα, ενώ τα υπόλοιπα ελάμβαναν τροφή που δεν περιείχε κάποιο φάρμακο, για μια περίοδο 10 εβδομάδων. Ύστερα από την περίοδο αυτή, έγινε μέτρηση οστικών βιοδεικτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η μέτρηση του P1NP δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ποντικών που έπασχαν από ΣΔ και των ποντικών-μαρτύρων. Αντίθετα, η αύξηση του CTX ήταν σημαντική σε όλα τα ποντίκια που έπασχαν από ΣΔ, ενώ στην ομάδα των ποντικών με αλλά και χωρίς ΣΔ που ελάμβαναν καναγλιφλοζίνη υπήρχε αύξηση της οστικής αποδόμησης<sup>129</sup>.

Τα παραπάνω έρχονται σε συμφωνία με προσφάτως δημοσιευμένα δεδομένα που καταδεικνύουν αυξημένη συσχέτιση των οστικών καταγμάτων με τη χρήση νταπαγλιφλοζίνης<sup>130</sup> και καναγλιφλοζίνης<sup>131</sup>. Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονι-

κό φάρμακο μελέτη η οποία διερευνούσε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της νταπαγλιφλοζίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο 252 ασθενών με ΣΔ2 και μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, μόνο τα μέλη της ομάδας της νταπαγλιφλοζίνης βίωσαν χαμηλής ενέργειας κάταγμα (n=13, 7.7%, διάρκεια παρακολούθησης 104 εβδομάδων). Τονίζεται πως 7 από τους 13 ασθενείς που υπέστησαν κάταγμα είχαν ιστορικό διαβητικής νευροπάθειας ή είχαν εκδηλώσεις ορθοστατικής υπότασης<sup>130</sup>. Μια αύξηση κατά 30% στα κατάγματα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν καναγλιφλοζίνη σε μια σταθμισμένη ανάλυση 8 κλινικών μελετών (μέση διάρκεια 68 εβδομάδων)<sup>131</sup>.

Πιθανοί μηχανισμοί της επιβλαβούς επίδρασης των SGLT-2i στον οστικό μεταβολισμό έχουν διερευνηθεί σε μια μελέτη της ομάδας Taylor και συνεργατών<sup>132</sup>. Αναστέλλοντας τους SGLT-2i στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μειώνεται η μεταφορά νατρίου, γεγονός το οποίο αυξάνει τη διαθεσιμότητα του νατρίου για τη συμμεταφορά νατρίου-φωσφόρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση PTH από τους παραθυροειδείς αδένες το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε οστική απορρόφηση. Επιπροσθέτως, η PTH ορού αυξάνει την έκκριση FGF23 (fibroblast growth factor 23) από τα οστεοκύτταρα, που έχει συνδεθεί με παθήσεις των οστών<sup>133</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός αύξησης του μαγνησίου ορού σε ασθενείς που λαμβάνουν SGLT-2i παραμένει ασαφής.

Σε συμφωνία με την παραπάνω υπόθεση, δεδομένα από τον FDA (Food and Drug Administration) για την καναγλιφλοζίνη δείχνουν ότι το φάρμακο αυτό αυξάνει τα επίπεδα των δεικτών ΟΑ<sup>131</sup>. Πέραν τούτου, μία μείωση στην ΟΠ, τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στο ισχίο, διαπιστώθηκε μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με καναγλιφλοζίνη<sup>131,132</sup>. Καθώς τα δεδομένα αυτά είναι ενδεικτικά και όχι αποδεικτικά, περαιτέρω μελέτες πρέπει να διενεργηθούν για να εξακριβωθεί η επίδραση των SGLT-2i στον οστικό μεταβολισμό και να διαπιστωθεί αν αυτή η επίδραση αφορά όλα ή μόνο συγκεκριμένα από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

### 3.1.6. Ινσουλινοθεραπεία

Οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς αποτελούν μια ειδική κατηγορία, καθώς συνδέονται με μακροχρόνια και σοβαρότερη νόσο, μικροαγγειακές επιπλοκές, υπογλυκαιμικά επεισόδια και κατ'

επέκταση αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων. Επομένως, τα αποτελέσματα των μελετών θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

Παραπάνω καταγράφηκε ήδη η σχέση της ινσουλίνης με τον ΚΚ μέσα από διάφορα πειραματικά μοντέλα, επομένως το παρόν κομμάτι θα εστιαστεί στις περιορισμένες επιδημιολογικές μελέτες.

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αύξηση των καταγμάτων σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς σε σχέση με μη-ινσουλινοθεραπευόμενους πάσχοντες από ΣΔ2. Για παράδειγμα, μια μελέτη που διεξήχθη στη Νορβηγία μελέτησε έναν πληθυσμό 35.444 ατόμων [ινσουλινοθεραπευόμενων (ΣΔ1 και ΣΔ2) και μη ινσουλινοθεραπευόμενων] >50 ετών που παρακολούθηθηκε για 9 χρόνια με σκοπό τη διερεύνηση των καταγμάτων ισχίου. Καταγράφηκαν 1.643 νέα κατάγματα ισχίου. Ο RR καταγμάτων ισχίου για γυναίκες με ΣΔ1 σε σχέση με μη διαβητικές ήταν 6.9 (95% CI: 2.2-21.6) μετά από προσαρμογή για ηλικία, ΔΜΣ και κάπνισμα. Μεταξύ των γυναικών 50-74 ετών με ΣΔ2 για πάνω από 5 χρόνια (υπό δισκία ή ινσουλίνη), ο RR ήταν 1.8 (95% CI: 1.1-2.9). Μετά από προσαρμογή σε δεδομένα που σχετιζόνταν με πιθανές διαβητικές επιπλοκές ο RR μεταξύ αυτών των γυναικών μειώθηκε στο 1.5 (95% CI: 0.9-2.5)<sup>13</sup>.

Μια προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 32.089 μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες ξεκίνησε το 1986 και διήρκεσε 11 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διαπιστώθηκαν 490 νέα κατάγματα ισχίου και διαπιστώθηκε στατιστικά αυξημένος ΚΚ ισχίου σε πάσχουσες από ΣΔ1 αλλά και ΣΔ2 υπό ινσουλίνη<sup>14</sup>.

Σε μελέτη στη Δανία, βρέθηκε ότι η ινσουλινοθεραπεία δεν είχε καμία επίδραση σε ΚΚ ενώ σε ανάλογη ιταλική μελέτη παρατηρήθηκε αρχικά αύξηση αριθμού καταγμάτων μόνο στον ανδρικό πληθυσμό. Όταν όμως οι ίδιοι συγγραφείς παρουσίασαν μελέτες μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, διαπίστωσαν ότι η ινσουλίνη τελικά δεν έχει καμία επίδραση στη συχνότητα οστικών καταγμάτων<sup>77</sup>.

#### 4. Σύνοψη

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, προκύπτει ότι το «διαβητικό οστού» διαφέρει σε επίπεδο μικροαρχιτεκτονικής από το υγιές, καθώς εμφανίζει αυξημένη αναλογία πόρωσης, με ελάττωση της οστικής μάζας στον φλοιό, καταγράφοντας μείωση αντοχής στις εξωτερικές αξονικές δυνάμεις, όπως

προκύπτει από τις ποιοτικές δοκιμασίες. Σε αυτό φαίνεται να συμβάλλουν οι μικροαγγειακές επιπλοκές που αναπτύσσονται σε χρονιότητα της νόσου, αλλά και η συσσώρευση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), που καθιστούν το «διαβητικό οστού» δύσκαμπτο και ευάλωτο σε κατάγματα, με τις συχνές πτώσεις να αποτελούν τον πυροδοτικό μηχανισμό.

Από μεριάς αντιδιαβητικών παραγόντων, φαίνεται ότι η χρήση μετφορμίνης, σουλφονουριών, ινσουλίνης, αγωνιστών GLP-1 και DPP-4i δεν σχετίζεται με αυξημένο ΚΚ. Ο τελευταίος καταγράφηκε αυξημένος με τη χρήση πιογλιταζόνης με την ανεπιθύμητη αυτή δράση να αναστρέφεται σταδιακά μετά από διακοπή χορήγησής της. Η χρήση των SGLT-2i ίσως σχετίζεται με αυξημένο ΚΚ σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές υποομάδες, αν και αυτό φαίνεται να ισχύει περισσότερο για την καναγλιφλοζίνη. Παράλληλα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας, με μη διαθέσιμες συγκριτικές μελέτες, απουσία τυχαιοποιημένων μελετών με «σκληρά» καταληκτικά σημεία σε σχέση με την οστική υγεία και τον ΣΔ2 και απουσία κατευθυντηρίων οδηγιών στο πεδίο. Καθίσταται σαφής η ανάγκη ενσωμάτωσης της αξιολόγησης της δυναμικής του οστού στην καθημερινή κλινική διαχείριση του ασθενούς που πάσχει από ΣΔ.

#### Abstract

**Bania N, Angeloudi E, Karras Sp, Kotsa K. Diabetes Mellitus and Bone Metabolism: The Role of Antidiabetic Medication. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 4: 228-243.**

Diabetes mellitus (DM) significantly affects bone metabolism and structure and bone mineral density (BMD), but the underlying mechanisms remain unknown. Clinical trials have demonstrated positive correlation between DM and fracture risk (FR), which is independent from BMD. The most important causal factors of bone metabolism changes in DM include insulin – insulin like growth factor-1(IGF-1) axis abnormalities, disruption of the peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) as well as environmental factors, whereas significant differences between type 1 Diabetes (T1D) and type 2 Diabetes (T2D) are evident, according to available results. This review aims to focus on the role of antidiabetic therapy on bone tissue according to current literature and future research agenda.

## Βιβλιογραφία

1. *Dagogo-Jack S.* 2015 Presidential Address: 75 Years of Battling Diabetes – Our Global Challenge. *Diabetes Care* 2016; 39: 3-9.
2. *Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G.* Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism* 2014; 63: 1480-90.
3. *Gilbert MP, Pratley RE.* The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev* 2015; 36: 194-213.
4. *Basile G, Crucitti A, Cucinotta MD, et al.* Impact of diabetes on cognitive impairment and disability in elderly hospitalized patients with heart failure. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 1035-42.
5. *Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al.* Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 305-14.
6. *Altavilla D, Saitta A, Cucinotta D, et al.* Inhibition of lipid peroxidation restores impaired vascular endothelial growth factor expression and stimulates wound healing and angiogenesis in the genetically diabetic mouse. *Diabetes* 2001; 50: 667-74.
7. *Thrallkill KM, Lumpkin CK, Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL.* Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E735-E745.
8. *Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F.* Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1573-8.
9. *Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg, M. R.* Type 1 Diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using the Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care* 2015; 38: 1913-20.
10. *Janghorbani M., Van Dam R. M, Willett WC, Hu FB.* Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-505.
11. *Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al.* Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 208-19.
12. *Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE.* Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32-8.
13. *Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH.* Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920-5.
14. *Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebo V, Schürmer H.* Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 495-500.
15. *Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE.* Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 2014; 57: 2057-65.
16. *Li CI, Liu CS, Lin WY, et al.* Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1338-46.
17. *Johnston SS, Conner C, Aagren M., Ruiz K, Bouchard J.* Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 634-43.
18. *Vestergaard P.* Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-44.
19. *Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al.* Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749-54.
20. *Maurer MS, Burcham J, Cheng H.* Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1157-62.
21. *Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ.* Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 883-93.
22. *Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al.* Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 391-6.
23. *Hewston P, Deshpande N.* Falls and Balance Impairments in Older Adults with Type 2 Diabetes: Thinking Beyond Diabetic Peripheral Neuropathy. *Can J Diabetes* 2016; 40: 6-9.
24. *Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG.* Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 455-9.
25. *Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, et al.* Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2186-91.
26. *Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N.* A Study of Bone Mineral Density and Its Determinants in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Osteoporos* 2013; 2013: 397814.
27. *Soto N, Pruzzo R, Eyzaguirre F.* Bone mass and sex steroids in postmenarcheal adolescents and adult women with Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2011; 25: 19-24.
28. *Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al.* Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3404-10.
29. *Ma L, Oei L, Jiang L, et al.* Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27: 319-32.
30. *Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ.* The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 222-5.
31. *Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K, Noelle V, Bonfig W, Schwarz HP.* Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006; 118: e627-34.
32. *Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley N, Palta M.* Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int* 2009; 20: 923-33.
33. *Forst T, Pfützner A, Kann P, et al.* Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995; 12: 874-9.
34. *Heap J, Murray MA, Miller S.C, Jalili T, Moyer-Mileur LJ.* Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2004; 144: 56-62.
35. *Letngen B, Hauffa B, Möhlmann C, Jeken C, Reiners C.* Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43: 173-5.

36. Saha MT, Sievänen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1401-6.
37. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, et al. Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 114.
38. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 83-91.
39. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045-55.
40. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ. 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 787-95.
41. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 313-24.
42. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 115-24.
43. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Boussein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 2015; 26: 673-9.
44. Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 2007; 39: 871-5.
45. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL, IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R127-38.
46. Napoli N, Strollo R, Paladini A, Briganti SI, Pozzilli P, Epstein S. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 690783.
47. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 697-707.
48. Díaz-López A, Bulló M, Juanola-Falgarona M, et al. Reduced serum concentrations of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin are associated with risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high cardiovascular risk population: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4524-31.
49. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 45-9.
50. Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes (DMNID). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996; 51: 7-11.
51. Yamamoto M., Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1277-84.
52. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokyprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 1993; 10: 341-4.
53. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
54. Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009; 150: 3603-10.
55. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a Novel Determinant of Bone Mineral Density and Visceral Fat. *Bone* 2003; 33: 646-51.
56. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone* 2010; 47: 1001-5.
57. Tamura T, Yoneda M, Yamane K. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 623-8.
58. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 439-46.
59. Viguier-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006; 39: 1073-9.
60. Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340: 1091-7.
61. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct* 2010; 28: 334-41.
62. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2005; 37: 482-90.
63. Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, Xu J, Messina JL, Clemens TL. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem* 2007; 282: 25649-58.
64. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation end products on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 2001; 38: 113-22.
65. Terada M, Inaba M, Yano Y, et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 1998; 22: 17-23.
66. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
67. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1619-28.
68. Schneider AL, Williams EK, Brancati FL. Diabetes and risk of fracture-related hospitalization: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1153-8.
69. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, et al. Intensive

- glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2012; 35: 1525-31.
70. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
  71. *Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al.* Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364: 1218-29.
  72. *Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L.* Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 38-46.
  73. *Zhen D, Chen Y, Tang X.* Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 334-44.
  74. *Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al.* Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 333-40.
  75. *Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J.* Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 635: 231-6.
  76. *Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al.* Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 134-4.
  77. *Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.* Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48: 1292-9.
  78. *Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Thorneau TM, Khosla S.* Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1334-42.
  79. *Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T.* A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2792-8.
  80. *Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al.* Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008 May; 31: 845-51.
  81. *Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B.* Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone* 2016; 82: 93-100.
  82. *Ma P, Gu B, Ma J, et al.* Glimperide induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism* 2010; 59: 359-66.
  83. *Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X.* Extraparacrine roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 307-16.
  84. *Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N.* Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2073-89.
  85. *Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM.* Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1395-402.
  86. *Conti F, Wolosinska DT, Pugliese G.* Diabetes and bone fragility: a dangerous liaison. *Aging Clin Exp Res* 2013; 25 Suppl 1: S39-41.
  87. *Billington EO, Grey A, Bolland MJ.* The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 2238-46.
  88. *Lecka-Czernik B.* Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 178-84.
  89. *Aubert RE, Herrera V, Chen W, Haffner SM, Pendergrass M.* Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 716-21.
  90. *Schwartz AV, Sellmeyer DE.* Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 69-78.
  91. *Schwartz AV.* TZDs and Bone: A Review of the Recent Clinical Evidence. *PPAR Res* 2008; 2008: 297893.
  92. *Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, et al.* Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010; 21: 2013-8.
  93. *Festuccia WT, Bianchard PG, Turcotte V, et al.* The PPARgamma agonist rosiglitazone enhances rat brown adipose tissue lipogenesis from glucose without glucose uptake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1327-35.
  94. *Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al.* Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: RC26-RC30.
  95. *Beck GR, Jr, Khazai NB, Bouloux GF, et al.* The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 2013; 161: 145-55.
  96. *Sorocóanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC.* Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004; 183: 203-16.
  97. *Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al.* Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
  98. *McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, Saag KG.* The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 507-13.
  99. *Grunmanis U, Fordan S, Ghayee HK, et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone increases bone resorption in women with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 343-9.
  100. *Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007; 148: 903-11.
  101. *Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al.* ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 134-42.
  102. *Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
  103. *Drucker DJ, Nauck MA.* The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
  104. *Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD.* Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol* 2011; 11: 12.
  105. *Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, et al.* Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promot-

- ing new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-51.
106. *Chakhtoura M, Azar ST.* Incretin based therapies: bone protective effects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13: 289-94.
  107. *Papazafirovoulou A, Papanas N, Pappas S, Maltezos E.* Role of endogenous GLP-1 and its agonists in osteopenia and osteoporosis: but we little know until tried. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 43-7.
  108. *Askov-Hansen C, Jeppesen PB, Lund P, Hartmann B, Holst JJ, Henriksen DB.* Effect of glucagon-like peptide-2 exposure on bone resorption: Effectiveness of high concentration versus prolonged exposure. *Regul Pept* 2013; 181: 4-8.
  109. *Li R, Xu W, Luo S, et al.* Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2015; 52: 1083-91.
  110. *Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al.* Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci* 2013; 92: 533-40.
  111. *Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, et al.* Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 374-7.
  112. *Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al.* Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2180-9.
  113. *Henriksen DBI, Alexandersen P, Hartmann B, et al.* Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 2009; 45: 833-42.
  114. *Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D.* The use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014; 6: 260-6.
  115. *Su B, Sheng H, Zhang M, et al.* Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015; 48: 107-15.
  116. *Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, et al.* Use of Glucagon-Like-Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Fracture as Compared to Use of Other Anti-hyperglycemic Drugs. *Calcif Tissue Int* 2015; 97: 506-15.
  117. *Baerts L, Glorie L, Maho W.* Potential impact of sitagliptin on collagen-derived dipeptides in diabetic osteoporosis. *Pharmacol Res* 2015; 100: 336-40.
  118. *Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, et al.* Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014; 68: 124-30.
  119. *Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynbas MD.* Differential effects of PPAR- $\gamma$  activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology* 2011; 152: 457-67.
  120. *Yamagishi S.* Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 2096-102.
  121. *Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Manucci E.* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-6.
  122. *Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
  123. *Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al.* Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 159-69.
  124. *Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
  125. *Chao EC, Henry RR.* SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 551-9.
  126. *Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al.* Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.
  127. *List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT.* Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-7.
  128. *Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L et al.* Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 990-9.
  129. *Thraill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, et al.* SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone* 2016; 82: 101-7.
  130. *Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
  131. *Kwohn H.* Canagliflozin: clinical efficacy and safety. In: *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting.* 2013: 126.
  132. *Taylor SI, Blau JE, Rother KI.* Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.
  133. *Quarles LD.* Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 276-86.
  134. *Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study.* Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192-7.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Οστικός μεταβολισμός  
 Σακχαρώδης Διαβήτης  
 Αντιδιαβητικά φάρμακα  
 Οστική πυκνότητα  
 Καταγματικός κίνδυνος

**Key-words:**

Bone metabolism  
 Diabetes mellitus  
 Antidiabetic drugs  
 Bone mineral density  
 Fracture risk